

THESIS

MUNICH

1968 4

Über Anämieformen nach
Ulcusresektion mit besonderer
Berücksichtigung des Zeitfaktors
und der Erythrozytenveränderung

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

WOLFGANG WOLF

1968

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DR. KRECKE
IN MÜNCHEN
CHEFARZT: PROF. DR. W. FICK

über Anämieformen nach Ulcusresektion mit
besonderer Berücksichtigung des Zeit-
faktors und der Erythrozytenveränderung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt

und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang Wolf
aus Stettin

München 1968

Referent: Prof. Dr. med. W. Fick

Coreferent: Prof. Dr. med. Zenker

Dekan: Prof. Dr. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1968

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Teil A:	Einleitung 1
Teil B:	I. Beschreibung des Untersuchungsverfahrens 4
	II. Statistik der Untersuchungsergebnisse 9
	III. Besprechung der Ergebnisse 18
Teil C:	I. Bedeutung des Magens und Duodenums für die Eisen- und Vit.B ₁₂ -Resorption 24
	II. Pathogenese 26
Teil D:	Zusammenfassung 28
Teil E:	Literaturverzeichnis 31

Einleitung

Ein knappes Vierteljahrhundert nach der ersten erfolgreichen Magenresektion durch Billroth im Jahre 1881 war vergangen, ehe es zu den ersten Beobachtungen von Anämien nach derartigen Operationen kam. So berichtet Deganello⁽⁴⁾ schon zu Beginn dieses Jahrhunderts über Veränderungen des Blutbildes nach Magenresektionen. 1929 fand Hochrein⁽¹²⁾ bei zwei Patienten eine Verringerung des Hb-Wertes auf die Hälfte, deren Ursache in einer Magenresektion vor 9 Jahren lag und die auf eine Lebertherapie gut ansprach. Watkins⁽²⁶⁾ meinte jedoch, daß eine Perniciosa nur bei Magenresezierten vorkomme, deren Eltern bzw. nahe Verwandte an einer perniziösen Anämie litten. Morawitz⁽¹⁸⁾ hat sich dann 1930 eingehend mit diesem Problem beschäftigt und teilte die nach einer Magenresektion auftretenden Anämien in drei Gruppen ein:

- a) hypochrome Eisenmangelanämie,
- b) hyperchrome perniziöse Anämie und
- c) normochrome aregenerative Anämie.

Er beobachtete auch das Umschlagen einer hypochromen Anämie bei agastrischen Patienten in eine klassische Perniciosa. Aus einer Untersuchung von Chiatellino⁽³⁾ geht hervor, daß es vor allem Frauen sind, die nach der Resektion eine hypochrome Anämie bekommen. Gleichzeitig stellte er fest, daß die Operationsmethode einen Einfluß auf den Schweregrad der Anämie hat. So fand er, daß der durchschnittliche Hb-Wert bei Frauen nach einer Gastroenterostomie um 11 %, nach Billroth I um 12 % und nach Billroth II um 25 % Hb niedriger war als bei den Männern, deren Durchschnittswerte 86 %, 86 % und 87 % Hb betrugen. 1936 beschrieb Lublin⁽¹⁴⁾ 200 schwere

- 2 -

und perniziöse Anämien nach Magenresektionen und stellte dabei einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Blutbildveränderung und der Größe der entfernten Schleimhautteile fest. Er vermutete, daß die Ausschaltung des Duodenum mit einem Ausfall der Erregung für Leber und Pankreas einhergeht. Zwei Jahre später untersuchten Buchgraber ⁽¹⁾ und Fleischhacker 320 Magenresezierte und fanden in 27 Fällen eine wesentliche Verminderung der Erythrocyten und des Hb-Wertes. Später entwickelte sich dann bei 9 Patienten eine echte Perniciosa. Die eigentliche Ursache der Anämie sahen sie aber nicht in der Resektion selbst, sondern vielmehr in den später sich entwickelnden Störungen der Darmtätigkeit, die durch entzündliche Veränderungen an der Schleimhaut hervorgerufen werden. Dadurch komme es zu Resorptionsstörungen der zur Blutbildung notwendigen Stoffe. Dreher ⁽⁶⁾ berichtete 1939 von 101 untersuchten Fällen, daß 40 Patienten Anämieformen und 50 die Erythrocytenzahl verkleinert hatten. Als im gleichen Jahr Monasterio ⁽¹⁷⁾ Blut und Sternalmark bei agastrischen (Morawitz) Anämien und bei Magenresezierten untersuchte, fand er als häufigstes Syndrom eine aregenerative normochrome perniziöse Anämie. 1952 untersuchte Reimer ⁽²²⁾ 422 Teil- und 20 Totalresezierte. Bei den Teilresektionen (alle Patienten waren nach Billroth II operiert worden), überwog bei beiden Geschlechtern die hypochrome Anämie, die aber bei den Frauen (wie auch andere Autoren schon feststellten) ausgeprägter war. Die Ursache sieht man in den zusätzlichen Eisenverlusten durch die Regelblutungen (Heilmeyer). Im Gegensatz zu Morawitz fand Reimer die normochrome Anämie bei Männern nur in 3,5 % der

Fälle, der Anteil der Frauen lag bei 11 %. Die perniciöse Anämie trat nach der Teilresektion nur bei 1,4 % der Männer und bei 0,7 % der Frauen auf. Nach der Ansicht Reimers ist die normochrome Anämie nicht Folge der Operation, sondern einer Zweiterkrankung (z.B. Ca.Recidiv). Nach Totalresektionen kamen die pern. Anämien etwas häufiger vor, allerdings erst in einem Zeitraum von 3 bis 6 Jahren postoperativ. Der Übergang einer hypochromen Anämie in eine Perniciosa konnte auch beobachtet werden. In jüngerer Zeit sah Tomoda⁽²⁵⁾ daß bei totaler Gastrektomie nach 1 bis 3 Jahren in jedem Fall eine makrocytäre hyperchrome Anämie entsteht, die bei längerer Überlebenszeit der Patienten in etwa 3 bis 6 Jahren in das klassische Bild der perniciösen Anämie übergeht. In 150 Fällen, wo nur eine Teilresektion des Magens durchgeführt wurde, kam es nur bei zwei Patienten zur Ausbildung einer hyperchromen Anämie. Wüst⁽²⁸⁾ fand unter 900 resezierten Mägen (1930 - 1955) nur in 10 Fällen schwere Störungen von seiten des Blutes, das in 3 Fällen pernicios, 6mal hypochrom und bei einem dieser Patienten normochrom war.

Die Kreckeklinik in München führt seit vielen Jahren zahlreiche Magenresektionen in einer einheitlichen Operationsmethodik durch und besitzt aus diesem Grunde ein umfangreiches und konstantes Untersuchungsmaterial. Sie eignet sich daher besonders, Untersuchungen darüber anzustellen, inwieweit die von anderen Autoren gemachten Beobachtungen über das Auftreten von Anämien nach Magenresektionen mit eigenen Feststellungen in Einklang zu bringen sind.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, die Frage über das Vorkommen der verschiedenen Anämieformen nach Ulcusresektion unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors und der Erythrocytenveränderung zu beantworten.

I. Untersuchungsverfahren

Die klassische Eisenmangelanämie zeichnet sich morphologisch aus durch eine Mikrozytose, eine Hypochromie mit einem Färbekoeffizienten Hb_E unter 30 und einem Serumeisenspiegel unter 60 Gamma % (Maier ⁽¹⁵⁾). Die Leukozyten sind dabei nicht wesentlich verändert. Als klinische Symptome findet man bei der Eisenmangelanämie vor allem eine weißblasse Haut Rhagaden an den Mundwinkeln, rissige, mit Längs- und Querrillen versehene Nägel, die sich in manchen Fällen löffelförmig verändern (spoon nails). Ist die Schleimhaut auch betroffen, so tritt Zungenbrennen und infolge von Rhagadenbildung im Bereich des Oesophagus ein Schmerz retrosternal (Plummer-Vinson-Syndrom) auf (Heilmeyer und Begemann ⁽¹⁰⁾). Das rote Blutbild der perniziösen Anämie (Biermersche Erkrankung) ist charakterisiert durch einen erhöhten Färbekoeffizienten Hb_E (über 34), eine Vergrößerung des Erythrozytendurchmessers bei gleichzeitiger Anisozytose und einen manchmal erhöhten Serumeisenspiegel. Das weiße Blutbild hat stets eine Leukopenie mit Werten zwischen 3000 und 5000. Druckgefühl im Leib, Zungenbrennen, Mattigkeit, zuweilen Schwindel mit Neigung zur Ohnmacht kennzeichnen bei der Perniciosa das klinische Bild. In typischen Fällen ist auch die Haut, besonders aber die Konjunktiva strohgeltb verfärbt (Heilmeyer und Begemann ⁽¹⁰⁾).

Eine wertvolle Untersuchungsmethode, ob ein Fehlen des "intrinsic factors" vorliegt, ist der Schillingtest. Der "intrinsic factor", der von den Pylorusdrüsen und - wie von Meulengracht gezeigt werden konnte - von den Brunnerschen Drüsen des Duodenums produziert wird, bildet zusammen mit einem Nahrungsfaktor, dem "extrinsic factor", jenen die perniciöse Anämie verhindernden Leberstoff (Castle). Zur Diagnose eines Vit. B₁₂-Mangels (Vit. B₁₂ ist identisch mit dem von Castle angenommenen Leberstoff) wird die Ausscheidung von oral zugeführtem ⁶⁰Kobalt-Vit-B₁₂ im Urin unter gleichzeitiger intravenöser Injektion von unmarkiertem Vit. B₁₂ bestimmt. Erscheint weniger als 2 % ⁶⁰Kobalt im Urin, so liegt eine Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung (eine echte Perniciosa) vor (Schilling ⁽²³⁾).

Da es an der Klinik, in der ich meine Untersuchungen anstellte, nicht möglich ist, diesen Test zur Sicherung der Diagnose der Perniciosa durchzuführen und die Patienten sich weigerten, einen Magenschlauch zu schlucken, um eine histaminrefraktäre Achylie - ein weiteres Charakteristikum der Biermerschen Anämie - zu prüfen, benutzte ich zur Diagnostik die Messung der Vergrößerung der Erythrozytendurchmesser (Price-Jones). Reimann ⁽²¹⁾ und Strancali meinten in einer Kritik über die Methoden der Erythrozytenmessung, daß die vielbewährte Methode nach Price-Jones ⁽²⁰⁾ nur solange ihre Gültigkeit besitzt, als die Erythrozytenform nicht zu stark von einer Kreisfläche abweiche. Dies sei aber gerade bei schweren Anämien der Fall. Daher entwickelten sie ein neues Verfahren, das auf jenem nach Hernberg aufbaut. Hernberg verwendete auf der einen Seite die Method

nach Price-Jones, bestimmte aber auf der anderen Seite noch die "mittlere Achsendifferenz", den Unterschied zwischen dem größten und dem kleinsten Erythrozytendurchmesser.

Reimann und Strancali ermittelten statt der "mittleren Achsendifferenz" die beiden aufeinanderstehenden Achsen der Erythrocyten. Damit stellten sie

1. die "mittlere Erythrocytengröße",
2. die von ihnen eingeführten "Entrundungsgröße E" und "Entrundungsquotient"

fest. Letzterer ist das Verhältnis der runden bzw. wenig entrundeten Erythrocyten zu den stark entrundeten. Als Normalwert fanden sie für die "Entrundungsgröße (Abstand der Gipfel der Kurve der kleinsten und der größten Durchmesser) E" = 0,5 , während die obere Grenze bei gesunden Personen bei "E" = 1 liegt. Für den Entrundungsquotienten ist 5,0 die Norm und fällt bei Blutkranken weit unter 1,0. Da zur Bestimmung des "Entrundungsquotienten" eine langjährige Erfahrung notwendig ist, um beurteilen zu können, ob der Erythrocyt stark bzw. weniger stark entrundet ist und einen subjektiven Wert darstellt, wurde er in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Ponder ⁽¹⁹⁾ und Millar erbrachten 1924 den Nachweis, daß der Durchmesser eines Erythrocyten in feuchtem Zustand ca. 1 größer ist als in getrocknetem. Außerdem hängt, wie Wels ⁽²⁷⁾ zeigte, die Größe der trockenen Erythrocyten von der Geschwindigkeit des Trocknens und der Schichtdicke des Ausstriches ab. Wels stellte damit fest, daß langsam trocknende Erythrocyten und Erythrocyten bei größerer Schichtdicke kleiner sind als jene, die schnell trocknen und in einer geringeren Schichtdicke liegen.

Um möglichst exakte und einheitliche Werte zu bekommen, mußte ich die Erythrocyten in feuchtem Zustand messen. Dabei wurde eine Erythrocytenzählkammer benutzt, um erstens genau festlegen zu können, welche Zellen zu messen sind, und um nicht in Versuchung zu kommen, nur charakteristische verformte zu berücksichtigen, und zweitens, um neue Erythrocyten einfüllen zu können, sobald bei den Zellen Zerfallserscheinungen auftraten. Die Messung selbst erfolgte mit einem Okularmikrometer. *

Neben der Bestimmung des Erythrocytendurchmessers wurden noch das Hb nach der Cyanhämioglobinmethode, die Leukocyten, der Färbekoeffizient Hb_E , der Färbeindex und der Serum-eisenspiegel festgestellt.

Diese Werte und die Befragung der Patienten nach Symptomen beider Anämien sind die Grundlage meiner Ermittlung. Untersucht wurden nur Magenresezierte, deren histologischer Befund nichts Malignes ergab, da nach Bugyi ⁽²⁾ allein durch ein Magenkarzinom die Konzentration des intrinsic factors im Magen schon beträchtlich verringert wird.

Zur Untersuchung kamen von 230 angeschriebenen Patienten 88, und zwar 70 Männer und 18 Frauen.

Die folgende Aufstellung zeigt die Aufteilung auf die Geschlechter in den einzelnen Jahren und den Zeitpunkt der Magenresektion.

* Sehr herzlich möchte ich mich hier bei Professor Dr. phil. nat. Alfred Faessler für die Überlassung eines Mikroskopes mit Okularmikrometer bedanken.

Zeitpunkt der Operation	Zeit zwischen Operation und Untersuchung	Zahl der Patienten	Männer	Frauen
1963	3 Jahre	10	8	2
1962	4 "	16	13	3
1961	5 "	9	7	2
1960	6 "	5	4	1
1959	7 "	5	4	1
1958	8 "	10	10	-
1957	9 "	-	-	-
1956	10 "	3	2	1
1955	11 "	2	1	1
1954	12 "	4	2	2
1953	13 "	3	2	1
1952	14 "	7	6	1
1951	15 "	4	3	1
1950	16 "	10	8	2
Insgesamt:		88	70	18
=====				

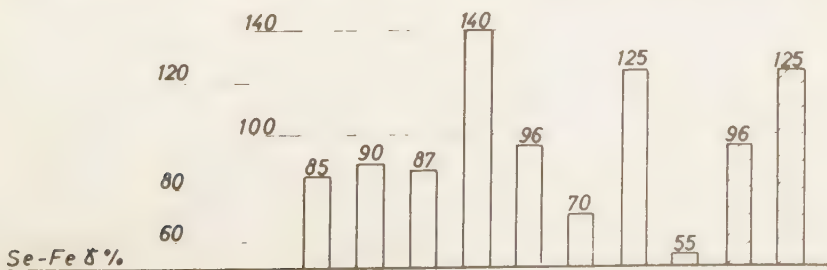
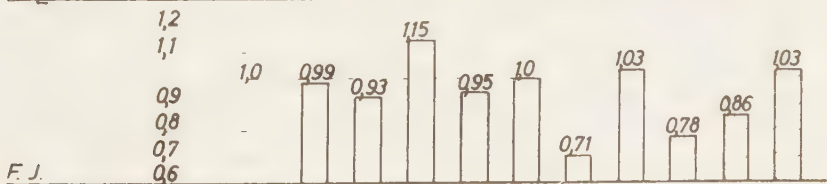
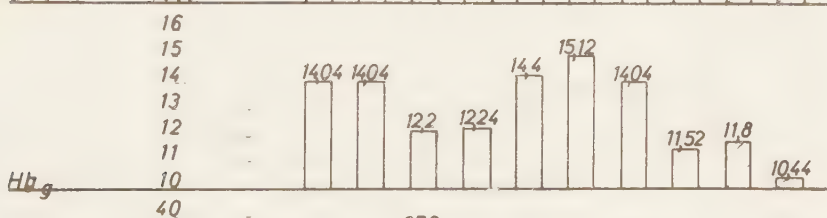
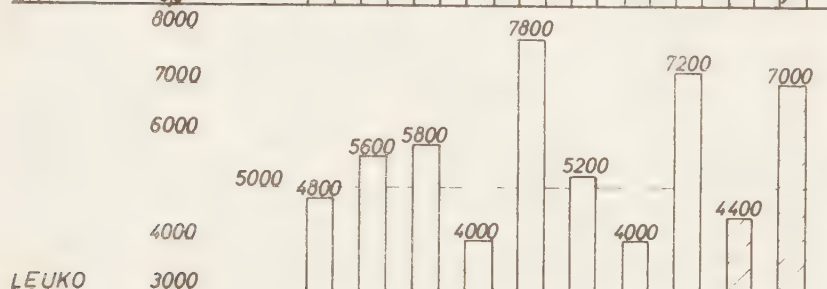
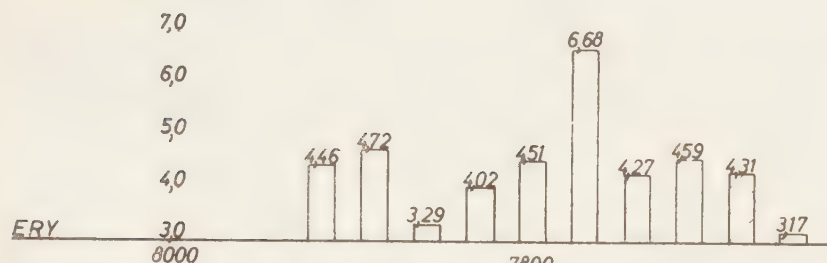
Das Untersuchungsergebnis zeigt die folgende Säulenstatistik, wobei die weißen Säulen den männlichen, die schraffierten Säulen den weiblichen Anteil der Patienten darstellen. Die waagrechten Linien geben in der Statistik der Hb_E- und F.I.-Werte den Normalwert, in der Leukozytenstatistik den unteren Grenzwert und in der Statistik des Serumeisens den Schwankungsbereich der physiologischen Befunde an.

II. Statistik der Untersuchungsergebnisse

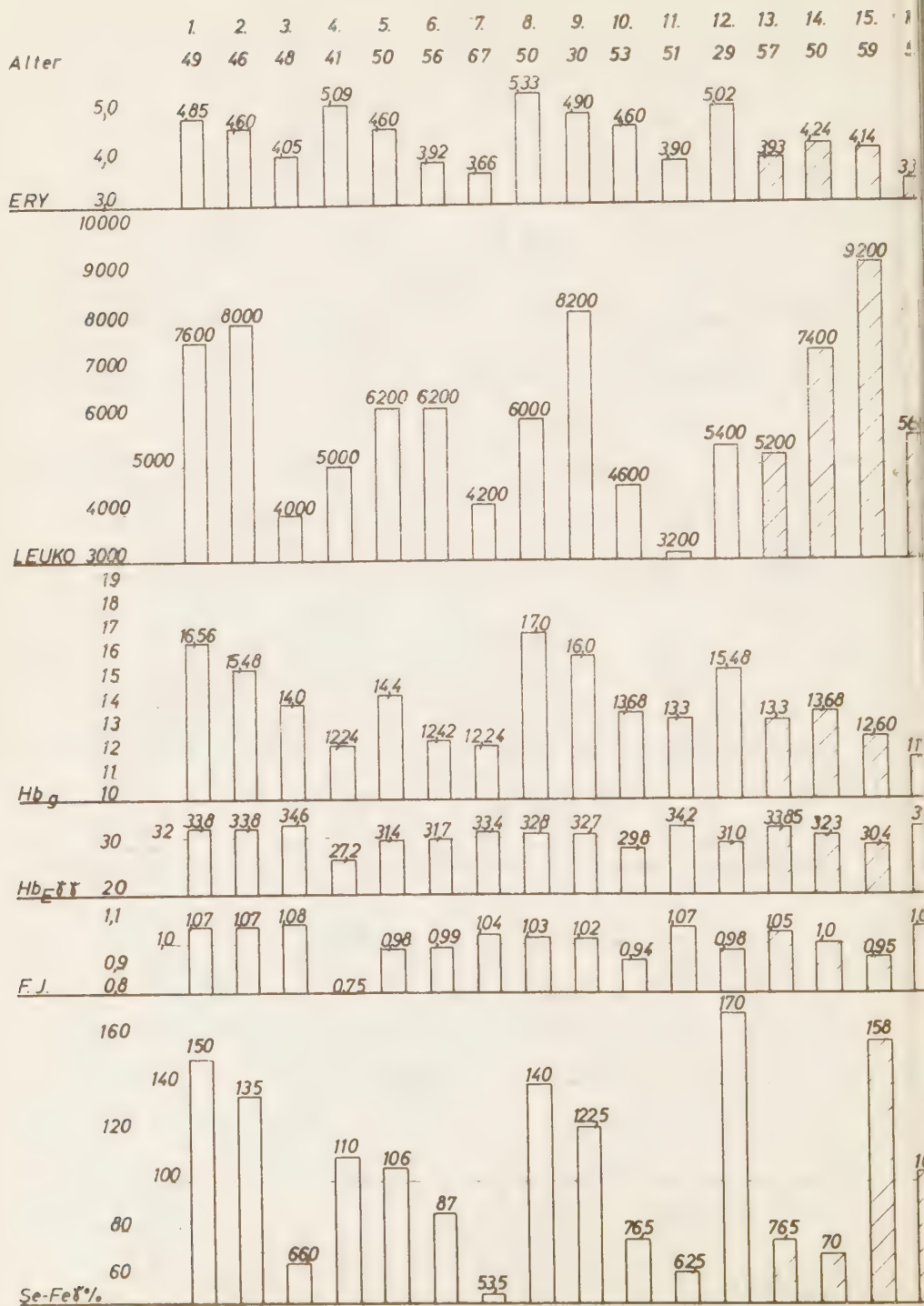
1963 OP vor 3 Jahren

Alter

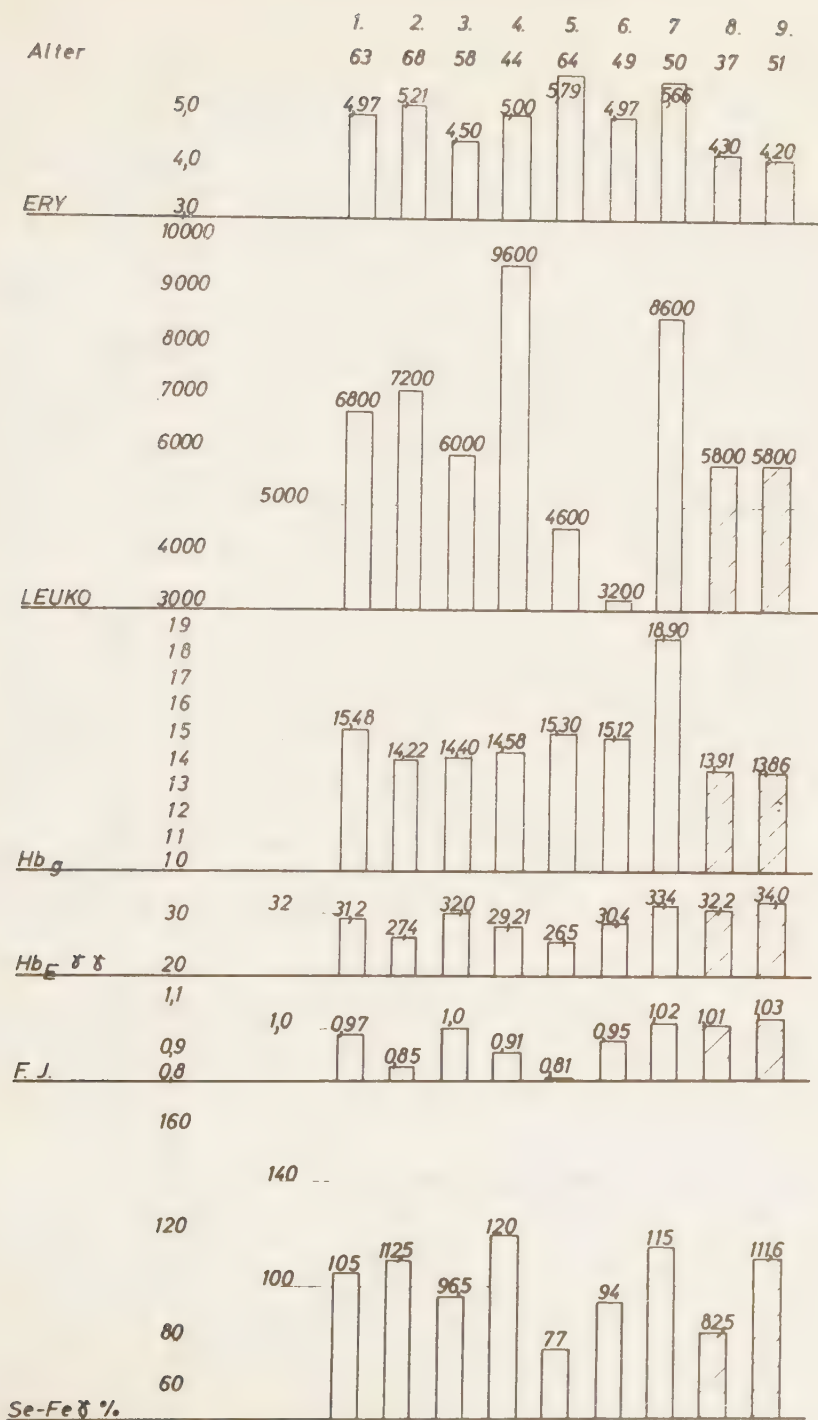
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
41	47	31	45	51	36	65	52	56	50



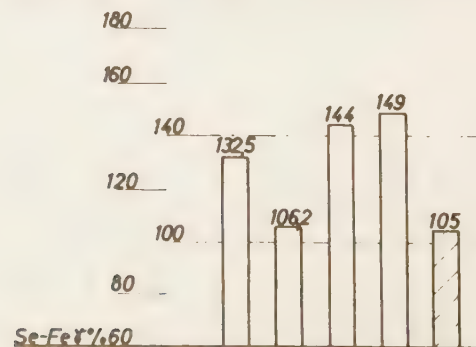
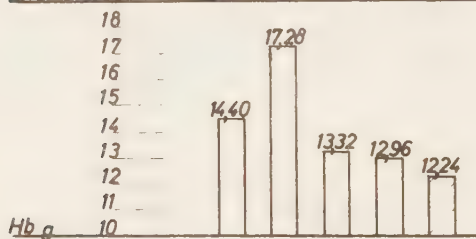
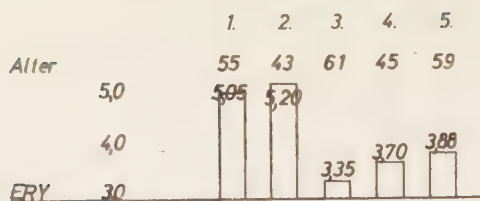
1962 OP vor 4 Jahren



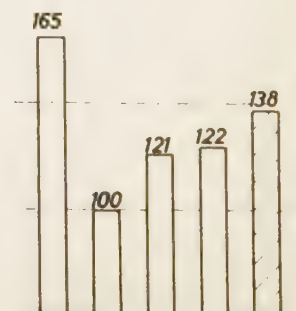
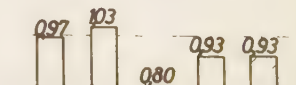
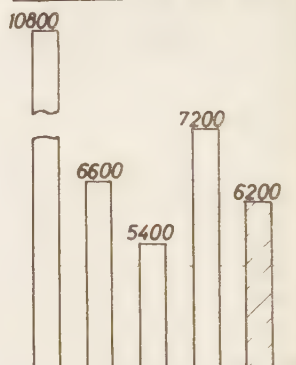
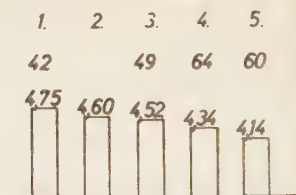
1961 OP vor 5 Jahren



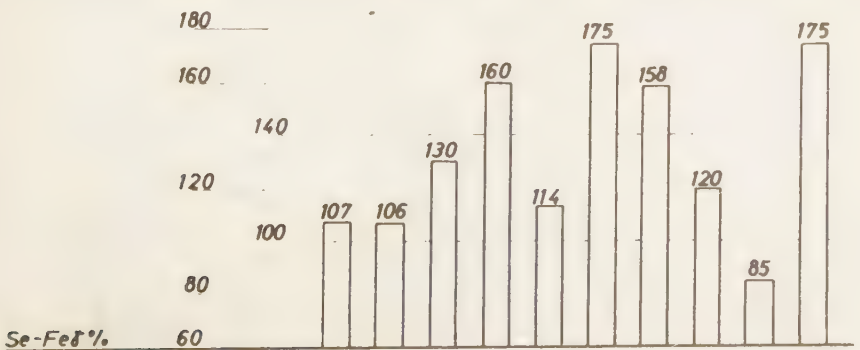
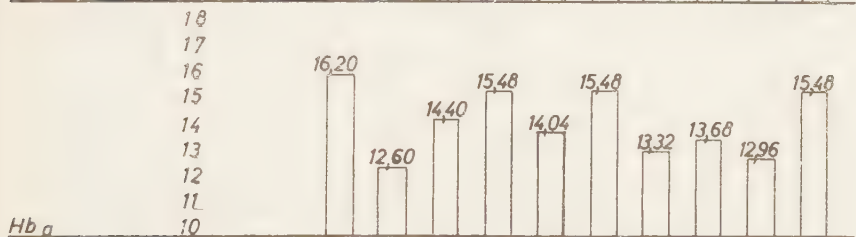
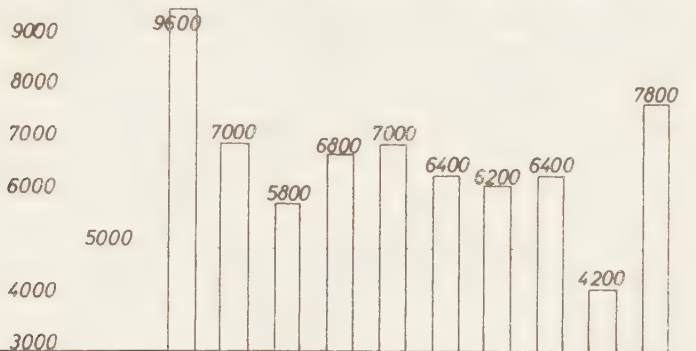
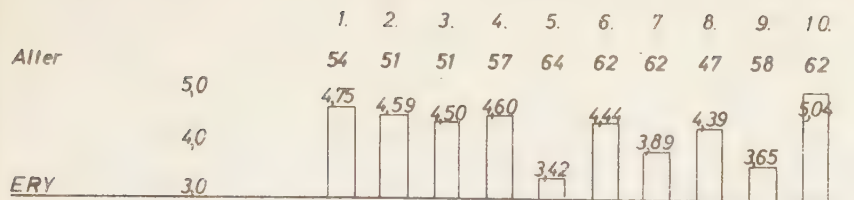
1960 OP vor 6 Jahren



1959 OP vor 7 Jahren

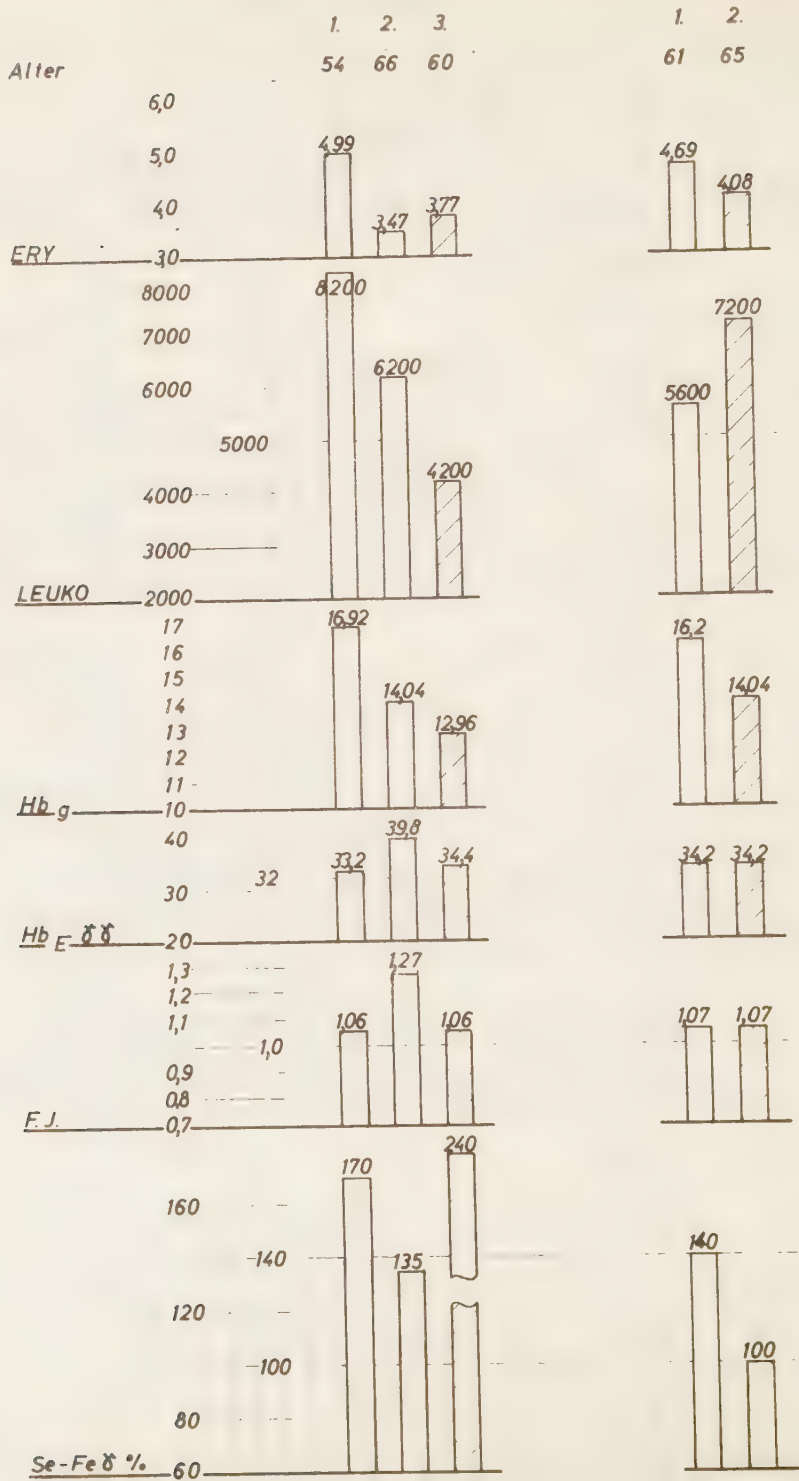


1958 OP vor 8 Jahren



1956 OP vor 10 Jahren

1955 OP vor 11 Jahren



1954 OP vor 12 Jahren

1953 OP vor 13 Jahren

Alter

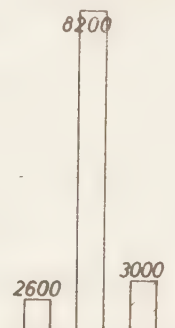
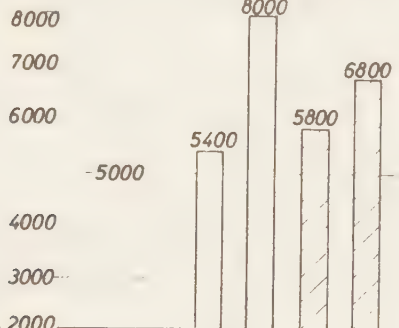
1. 2. 3. 4.
49 36 70 66

1. 2. 3.
46 67 58

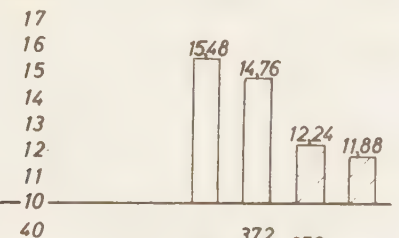
ERY



LEUKO



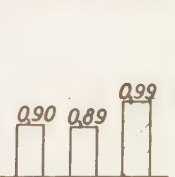
Hb g



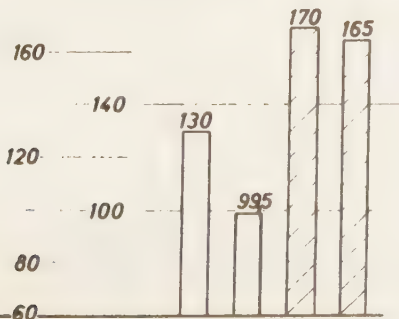
Hb E %

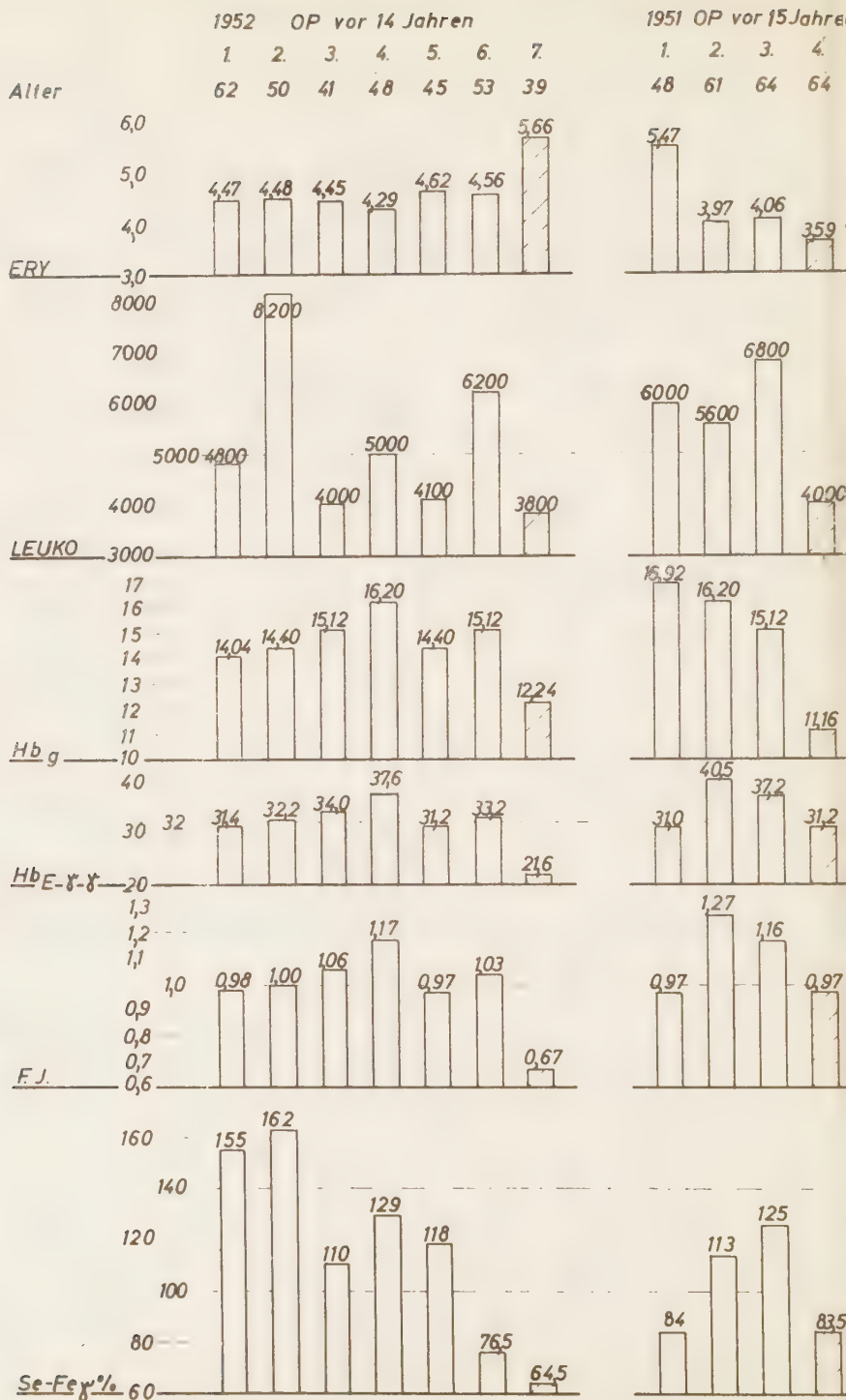


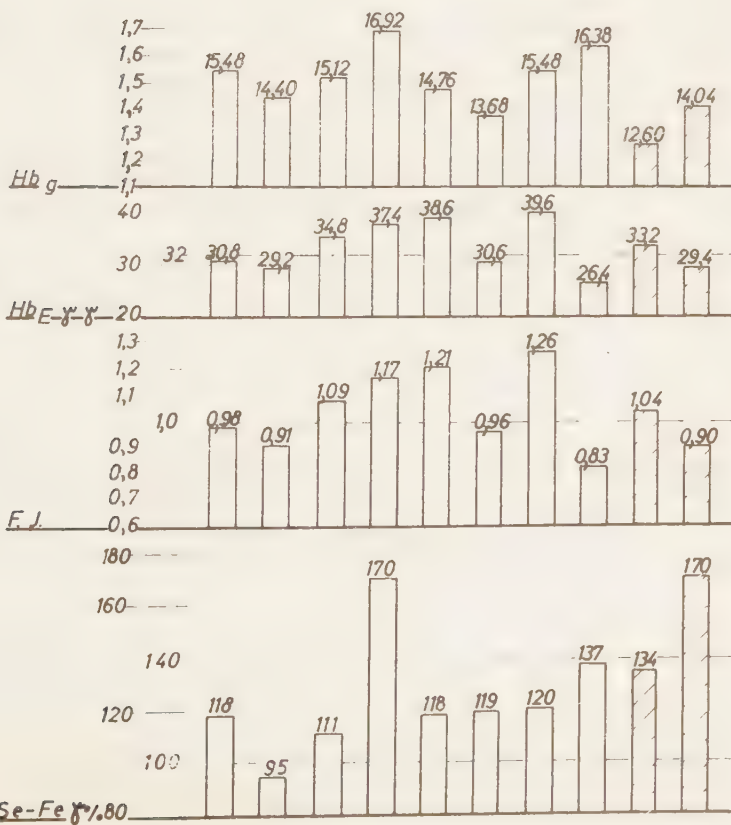
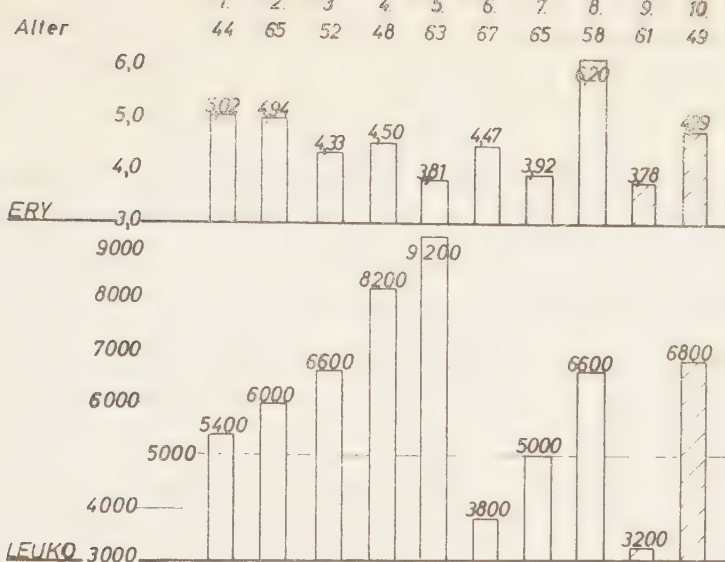
F.J.



Se-Fe %







III. Besprechung der Ergebnisse

In einer Untersuchung von klinisch gesunden Menschen ermittelte Reimer ⁽²²⁾ als untere Grenze der Norm für die Erythrocytenzahl bei Männern 4,000 000 bei einem Sahli Hb von 12,48 g und bei Frauen 3,800 000 mit einem Hb von 12,0 g. Diese Werte wurden auch in dieser Arbeit bei der Bewertung des Untersuchungsergebnisses zugrunde gelegt. Danach lag, wie aus der Statistik ersichtlich ist, bei den Männern der Erythrocytenwert 14mal unter 4,000 000 und in 8 Fällen der Hb-Wert unter 12,48 g. Bei den Frauen waren 6 Patientinnen unter dem unteren Grenzwert und 5mal wurde der Hb-Wert von 12,0 g unterschritten.

Der Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten Hb_E war in 19 Fällen größer als 34 und 22mal kleiner als 30 Leukopenien traten insgesamt 20mal auf.

Anämien wurden dagegen in 26 Fällen gefunden, und zwar kam

- | | |
|---|----------|
| a) die normochrome Anämie | 8mal, |
| b) die hypochrome Anämie | 3mal, |
| c) die hyperchrome Anämie mit "E" = > 1 | 6mal und |
| d) die hyperchrome Anämie mit "E" < 1 | 9mal |
- vor.

Die Verteilung der Anämieformen auf die einzelnen Jahre und der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

	Anämien				Anämien				Anämien mit „E“ = < 1				Anämien mit „E“ > 1				Insgesamt
	Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		
	Zahl	Pat. klin. Nr. S	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	Zahl	Pat. klin. Nr. Symt.	
1963			1	10 -	1	8 +			1	3 +							3
1962	3	6 + 7 11 -	2	13 + 16 -													5
1961																	0
1960									2	4 + 3 -							2
1959					1	3 -											1
1958	1	7 +							1	9 -			1	5 +			3
1957																	-
1956												1	3 -	1	2 +		2
1955																	0
1954													1	2 -	1	3 +	2
1953																	0
1952								1	7 +				1	4 +			2
1951			1	4 -									2	3 +			3
1950													2	7 + 4 -			3
	4		4		2		1		5		1		8		1		
	8				3				6				9				26

Wie bereits erwähnt, ist der Anteil der Frauen an den Anämien stets größer als der der Männer. Hiervon weicht jedoch die vorliegende Untersuchung insofern ab, als die Verteilung der Anämien auf beide Geschlechter etwa gleich groß ist (Männer ca. 29 %, Frauen 33 1/3 %). Die Ursache für diesen abweichenden Befund ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß die Frauen zum größten Teil seit ihrer Magenresektion laufend in ärztlicher Behandlung standen und zum Teil in regelmäßigen Abständen Eisen- und Vitaminpräparate verabreicht bekamen, während die meisten Männer nach der Entlassung aus der Klinik keinen Arzt mehr aufgesucht hatten.

Der von verschiedenen Autoren (Morawitz⁽¹⁸⁾, Buchgraber⁽¹⁹⁾ und Fleischhacker usw.) beobachtete Übergang einer hypochromen Resektionsanämie in eine Perniciosa konnte, da es sich hier ja nur um eine einmalige Untersuchung handelte, nicht an einem einzelnen Patienten nachgewiesen werden. Betrachtet man jedoch das Auftreten der verschiedenen Anämieformen in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Operation und Untersuchung, so sieht man, daß etwa bis 6 Jahre nach der Operation nur hypochrome und normochrome Anämien, ab 1960 hyperchrome Anämien und ab etwa dem 9. postoperativen Jahr dann Biermersche Erkrankungen zu finden sind und daher das Untersuchungsergebnis in Einklang mit den Beobachtungen oben erwähnter Autoren steht.

Insgesamt traten die perniziösen Anämien bei ca. 10 % aller Patienten auf und rund ein Drittel aller Anämien waren Biermersche Erkrankungen.

Klinische Symptome zeigten etwa nur die Hälfte aller Patienten.

Anschließend der Krankheitsverlauf einiger Patienten:

M. K. (weiblich), Pat. Nr. 4, geb. 12. 5. 02, OP 1951

Seit 1938 litt die Patientin häufig an Magenbeschwerden und wurde deshalb öfters ambulant mit Rollkuren behandelt. Später wurde röntgenologisch ein Ulcus nachgewiesen, welches stationär mit einer Diätkur ausgeheilt werden konnte. Am 10. 5. 51 wurde die Patientin plötzlich ohnmächtig und mußte beim Erwachen 3mal im Guß erbrechen. Der Stuhl war daraufhin schwarz gefärbt. Am gleichen Tag erfolgte dann die stationäre Aufnahme. Nach einer erneuten Magenblutung am 11. 5. wurden der Patientin 330 ccm serumgleiches Blut infundiert, da der Blutdruck inzwischen auf 90/50 abgesunken war. Gleichzeitig wurde eine Anämie mittleren Grades festgestellt. Eine Durchleuchtung am 29. 5. ergab ein Ulcus duodeni.

Am 1. 6. erfolgte die Magenoperation nach Billroth II. Der histologische Befund ergab nichts Malignes. Nach einer Infusion von 520 ccm Blut am 2. 6. wurde die Patientin gut erholt am 18. 6. entlassen.

Die Patientin fühlte sich in den ersten Jahren nach der Operation sehr gut und hatte kein Dumping Syndrom. Später bekam sie jedoch häufiger Schwindelanfälle. Ihr Hausarzt stellte eine Anämie fest und seit dieser Zeit nimmt die Patientin Leberpräparate ein.

Bei der Nachuntersuchung fühlte sich die Patientin völlig beschwerdefrei. Ihr Blut zeigte folgende Werte:

Ery:	3,59	Serumeisen:	83,5 %
Leuko:	4000	Hb:	11,16 g
Hb _E :	31,2	F. I.:	0,97

W. H. (weiblich), Pat. Nr. 7, geb. 6. 3. 27, OP 1952

Seit 1944 laufend Magenbeschwerden, die röntgenologisch auf eine Gastritis zugeführt wurden. 1949 ergab eine erneute Röntgenuntersuchung ein Ulcus duodeni, das zu Hause durch eine Diätkur ausgeheilt werden konnte. Am 21. 7. 52 trat erneut ein Ulcus auf. Bei der Klinikaufnahme am 1. 9. ergab der Befund nur einen geringen Meteorismus im gesamten Epigastrium. Am 9. 9. erfolgte die Magenresektion nach Reichel-Polya. Auch hier war der histologische Befund nicht maligne. Am 6. 10. wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand entlassen. Der Hb-Wert war inzwischen wieder auf 75 % angestiegen.

Postoperativ hatte die Patientin nie Beschwerden. 1960 mußte sie sich einer "Leberoperation" unterziehen. Seit dieser Zeit leidet sie an einer Anämie, die mit Enzynorm und Eisenpräparaten behandelt wird.

Die Patientin, die klinische Anämiesymptome hatte (Müdigkeit, blasse Haut, Kopfschmerz, Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen usw.), zeigte folgenden Blutbefund:

Ery:	5,66	Serumeisen:	64,5 %
Leuko:	3800	Hb:	12,24 g
Hb _E :	21,6	F. I.:	0,67

R. J. (männlich), Pat. Nr. 2, geb. 4. 6. 30, OP 1954

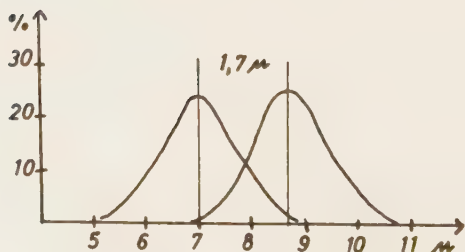
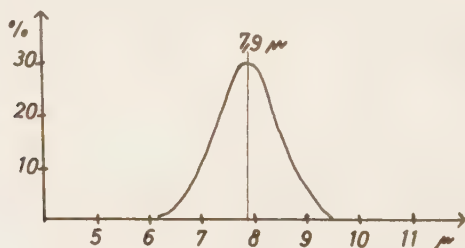
Nach häufigen Magenbeschwerden in früheren Jahren konnten 1953 bei dem Patienten röntgenologisch Vernarbungen am Zwölffingerdarm festgestellt werden. Ein Jahr später hatte der Patient ein frisches Ulcus im Duodenum. 1954 fand man dann bei einer erneuten Röntgenuntersuchung erhebliche Vernarbungen am Duodenum. Daraufhin ließ sich der Patient zur Resektion in die Klinik aufnehmen. Am 11. 11. erfolgte dann die Operation. Es wurde eine typische Gastrojejunostomie nach Einhalbresektion des Magens angelegt. Das Operationspräparat ergab nichts Malinnes. Am 29. 11. konnte der Patient nach komplikationslosem Heilverlauf entlassen werden.

Da der Patient seit der Operation völlig beschwerdefrei war, hat er sich in der Zwischenzeit nie in eine ärztliche Behandlung begeben.

Bei der Nachuntersuchung wurde folgender Befund festgestellt:

Ery:	3,97	Serumeisen:	99,5 %
Leuko:	8000	Hb:	14,76 g
Hb _g :	37,2	F.I.:	1,16

Auf Grund dieses Ergebnisses wurde eine Price-Jones-Kurve angefertigt. Die Kurve zeigt eine Verschiebung zur megalocytären Seite. Der Entrundungsfaktor "E" = 1,7.



Bis auf eine geringfügige Blässe hatte der Patient keinerlei klinische Symptome.

E. O. (männlich), Pat. Nr. 2, geb. 2. 2. 05, OP 1951

Seit 1939 konnte bei dem Patienten mehrmals ein Geschwür nachgewiesen werden. Am 7. 8. 51 kam es erneut zu einem Ulcus. Es erfolgte die stationäre Aufnahme. Hier wurde ein Ulcus duodeni an der Hinterwand gefunden. Am 10. 8. erfolgte dann die Operation. Nach der Magenresektion wurde eine Gastrojejunostomie angelegt (Reichel-Polya).

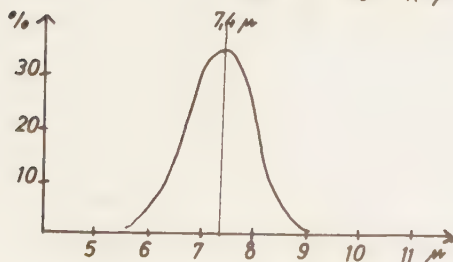
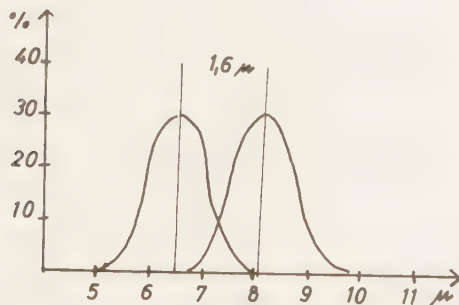
Am 21. 8. konnte der Patient völlig beschwerdefrei entlassen werden. Auch hier klagte der Patient in den nachfolgenden Jahren nicht über Schmerzen.

1965 mußte er sich einer Prostataoperation unterziehen. Erst seit dieser Zeit bemerkt er eine zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Sein rotes Blutbild zeigte bei der Nachuntersuchung folgendes Bild:

Ery:	3,97	Serumeisen:	113 %
Leuko:	5600	Hb:	16,2 g
Hb _p :	40,5 %	F.I.:	1,27

Die hier angefertigte Price-Jones-Kurve hatte zwar ihren Maximalwert im physiologischen Bereich, der Entrundungsfaktor "E" = 1,6 zeigt aber bereits eine deutlich pathologische Veränderung der peripheren roten Blutzellen auf.



I. Bedeutung des Magens und Duodenums für die Eisen- und Vit.B₁₂-Resorption

Das Untersuchungsergebnis zeigt im wesentlichen keinen Unterschied zu den Beobachtungen anderer Autoren über Anämien nach Magenresektionen. Die ungeheuer wichtige Rolle des Magens und Duodenums für die Resorption der zur Blutbildung notwendigen Stoffe ist daher schon sehr früh erkannt worden und soll hier noch einmal kurz erwähnt werden. Die Bedeutung der HCl-Produktion für die Eisenresorption war lange Zeit sehr umstritten und es fehlte nicht an Behauptungen für seine Notwendigkeit bzw. Unwichtigkeit. In einer neueren Untersuchung über die Bedeutung der Magensäure für die Eisenresorption kamen Doczy⁽⁵⁾ und andere zu folgendem Ergebnis:

1. Der Säuregehalt der Magensekretion regelt auch die Eisenresorption der nicht an Eisenmangel leidenden Kranken. Der Magensaft wirkt als selbständiger Faktor und nicht nur bedingt durch den Eisenbedarf des Organismus. Die Magensekretion ist nicht nur eine Bedingung für gute Eisenresorption, sie kann auch der Reiz dazu sein.
2. Demgemäß ist die Eisenresorption und der Erythrocyten und Hb-Wert in der Gruppe der Hyperaziden am höchsten und fällt graduell mit dem Sinken des Aziditätsgehaltes des Mageninhaltes.

Weiter fanden die Autoren, daß das Maß der Eisenresorption nicht immer von einem Tiefstand des Serumeisenspiegels abhängt, daß die Hyperaziden, deren Serumeisen hoch ist, mehr Eisen resorbieren als die Anaziden, die einen niedrigen Serumeisenspiegel besitzen und daß die Eisenresorption bei den Hyperaziden durch keinen Mucosablock (Granick⁽⁷⁾) gehindert wird. Nach statistischen Daten besteht eine mit

mäßige bzw. starke Korrelation zwischen der Magensäuresekretion und der Eisenresorption, zwischen der Magensäuresekretion und der Blutkörperchenbildung.

Der zweite Stoff, der im Magen für die Blutbildung eine wesentliche Rolle spielt, ist der von Castel entdeckte "intrinsic-factor". Bugyi⁽²⁾ untersuchte 1955 dessen Konzentration im Magen bei verschiedenen Magenkrankheiten. Er fand die intrinsic-factor-Konzentration bei Magenkrankheiten stets verändert. Patienten mit Magencarcinomen und Patienten mit Gastritis hatten immer eine verminderte intrinsic-factor-Konzentration, während bei Geschwürkrankheiten der intrinsic-factor-Gehalt stets erhöht war. Weiter konnte er nachweisen, daß nach totaler oder partieller Magenresektion wegen Geschwürkrankheiten die Konzentration des intrinsic-factors unverändert blieb. Die letztere Tatsache wird damit erklärt, daß erstens im Speichel der "intrinsic-factor" zu finden ist und zweitens, daß - wie Meulengracht⁽¹⁶⁾ nachweisen konnte - nicht nur die Pylorusdrüsen, sondern auch die Brunnerschen Drüsen des Duodenums den intrinsic-factor absondern.

Es ist daher verständlich, daß es erst nach Zerstörung der Brunnerschen Drüsen zur Ausbildung einer echten Biermer-schen Erkrankung kommen kann. Als weiterer Faktor kommt dann noch die zunehmende Verringerung der Bindungskapazität des Magens für B₁₂ durch die Schleimhautläsionen hinzu (Gräsbeck⁽⁸⁾ und Sinrala).

Auf Grund dieser getroffenen Feststellung über die Bedeutung des Magens und des Duodenums für die Blutbildung, wird man sich heute die Pathogenese der Resektionsanämien etwa in folgender Form vorstellen müssen:

II. Pathogenese

Der durch chronische bzw. akute Magenblutungen schon geschädigte Eisenhaushalt erfährt durch die Magenresektion selbst und durch die damit verbundene Verringerung der HCl-Produktion eine zusätzliche Belastung, da - wie schon erwähnt - die Eisenresorption mit dem Sinken der Azidität des Magens abnimmt. Da aber 80 - 90 % des resorbierten Eisens zur Blutbildung verwendet werden (Heilmeyer⁽⁹⁾), muß es hier zwangsläufig zu einer erheblichen Störung kommen, die sich als hypochrome Eisenmangelanämie äußert. Als weiterer Faktor tritt die Beeinträchtigung der Eisenresorption durch die schnelle Passage des Speisebreies durch den Magen hinzu (Hemmeler⁽¹¹⁾). Das häufig nach Magenresektionen auftretende Dumping-Syndrom führen Jasinski⁽¹³⁾ und Ott auf den nun latierenden Eisenmangel zurück.

In den folgenden Jahren kann es dann zu entzündlichen Veränderungen der Magenschleimhaut bzw. des Duodenums durch bakterielle Prozesse kommen. Dies bewirkt nun eine Beeinträchtigung der Vit. B₁₂-Resorption, die dann nach etwa 9 Jahren postoperativ zu einer echten Perniciosa führen kann.

Außer diesen Faktoren - Verminderung bzw. Fehlen der HCl-Produktion, beschleunigte Passage des Speisebreies und entzündliche Veränderungen des Restmagens und der abführenden

Darmschlingen - müssen noch weitere Faktoren verantwortlich gemacht werden, da es sich immer nur um einen gewissen Teil der Magenresezierten handelt, der nach der Resektion eine hypochrome, normochrome oder perniciöse Anämie bekommt. Als einen dieser Faktoren nimmt man heute das Vit. C an, in dessen Gegenwart die Eisenresorption gefördert wird (Schur⁽²⁴⁾).

Zusammenfassung

Bei 88 Patienten (70 Männern und 18 Frauen), die in den Jahren 1950 bis 1963 an der Kreckeklinik in München sich auf Grund eines Magen- bzw. Duodenalgeschwürs einer Magenresektion unterziehen mußten, wurde das rote Blutbild hinsichtlich der von vielen Autoren beobachteten postoperativ auftretenden Anämien untersucht. Da nach den Beobachtungen und Untersuchungen von Bugyi ⁽²⁾ das präoperative rote Blutbild bei malignen Geschwüren im Magen und im Duodenum primär schon verändert ist, wurden nur die Patienten zur Untersuchung ausgewählt, deren histologischer Operationsbefund nichts Malignes ergab. Zur Beurteilung einer vorliegenden hypochromen, normochromen und hyperchromen Anämie wurden die Erythrozyten- und die Leukozytenzahl, der Hb- und Hb_E-Wert sowie das Serumeisen bestimmt. Da weder der Schillingtest noch eine Sternalpunktion zur Sicherung einer Perniciosa vorgenommen werden konnten, wurden in dieser Arbeit die Price-Jones-Kurve und die von Reimann ⁽²¹⁾ und Strancali ⁽²¹⁾ neu eingeführte Größe "E" (Entrundungsgröße) als Kriterium einer Biermerschen Erkrankung herangezogen. Als "E" bezeichnen die beiden Autoren den Abstand der beiden Gipfel der Kurven, die sich aus dem größten und kleinsten senkrecht aufeinanderstehenden Erythrozytendurchmessern in ihrer graphischen Darstellung ergeben. Weiter wurden die Patienten nach den bekannten klinischen Symptomen der Anämien befragt und inspiziert. An Hand dieser Untersuchungsgrößen wurde bei den 88 Patienten in 26 Fällen eine Anämie gefunden.

Unter diesen 26 Anämien war

- | | |
|--|----------|
| a) die normochrome Anämie | 8mal, |
| b) die hypochrome Anämie | 3mal, |
| c) die hyperchrome Anämie mit "E" ≤ 1 | 6mal und |
| d) die hyperchrome Anämie mit "E" > 1 | 9mal |

vertreten.

Wie sich die einzelnen Anämieformen auf die postoperativen Jahre verteilen, ist aus der Tabelle auf Seite 10 zu ersehen. Es konnte ferner festgestellt werden, daß auch der von anderen Autoren (Morawitz⁽¹⁸⁾, Buchgraber⁽¹⁾ und Fleischhacker⁽¹⁾ u.a.) beobachtete Übergang einer hypochromen Anämie in eine echte Biermersche Erkrankung mit den eigenen Feststellungen in Einklang steht. Betrachtet man nämlich zeitlich das Auftreten der einzelnen Anämieformen nach der Operation, so sieht man, daß etwa ab dem 9. postoperativen Jahr die ersten perniziösen Anämien zu finden sind, die dann in den darauffolgenden Jahren immer gehäuft auftreten. Die verhältnismäßig hohe Anzahl der gefundenen Biermerschen Erkrankungen ist wahrscheinlich mit darauf zurückzuführen, daß in der vorliegenden Statistik ein besonders langer Zeitraum gegenüber dem Durchschnitt der übrigen entsprechenden Statistiken zur Beobachtung kam. Dies ist umso mehr wahrscheinlich, als bei der in der Klinik geübten Resektionstechnik zum größten Teil knappe 2/3-Resektionen ausgeführt wurden und somit bei relativer Größe des Restmagens eine geringere Anzahl von Anämien zu erwarten gewesen wäre.

Als Ursachen für diese Anämien und für den Übergang der hypochromen Anämien in Biermersche Erkrankungen macht man heute folgende Faktoren verantwortlich:

1. Abnahme der HCl-Produktion des Magens, die für die Eisenresorption eine bedeutende Rolle spielt,
2. die beschleunigte Passage des Speisebreies und
3. bakteriell bedingte entzündliche Veränderungen der Magen- und Duodenalschleimhaut.

Da nur ein Teil aller Magenresezierten, hier waren es rund 30 %, eine Anämie bekommt, müssen noch andere Faktoren für die agastrischen Anämien verantwortlich gemacht werden, die sich aber bis heute unserer Erkenntnis entziehen konnten.

Literaturverzeichnis

1. Buchgraber K. und Fleischhacker H.:
Übergang einer hypochromen Resektionsanämie in eine Perniciosa.
Wien. Arch. inn. Med. 32, 33 (1938)
2. Bugyi B.:
Über den intrinsic-factor-Gehalt des Magensaftes bei Magen-
krankheiten. Dtsche Z. f. Verdgs.- und Stoffwechselkrank-
heiten. 15, 292 (1955)
3. Chiatellino:
Arch. ital. Mal.Appar. diger 3, 160 (1934)
4. Deganello:
Arch. ital. d. Bio. 33, 118 (1900)
5. Doczy P., Major B., Hadnagy Cs. u. Kozmag:
Experimentelle Beobachtungen bezüglich der Magen-Darmfunktion
und des Eisenhaushalts. Dtsch.Z.f.Verdgs.- und Stoffwechsel-
krankheiten. 17, 281 (1957)
6. Dreher M.:
Veränderungen der roten Blutbilder nach Magenresektion.
Z. Klin. Med. 136, 525 (1939)
7. Granick S.:
Biol. Chem. 164, 737 (1946)
8. Gräsbeck R. und Sinrala M.:
The vitamin B₁₂-binding capacity of the gastric mucosa in
gastritis and pernicious anemia.
Acta Med. Scand. 161, Nr. 3, 181 (1958)
9. Heilmeyer L.:
Durch Eisenstoffwechselstörung bedingte Anämien.
Wien. klin. Wschr. 73, 181 (1961)
10. Heilmeyer L. und Begemann H.:
Blut und Blutkrankheiten. Lehrbuch d. inn. Med. 397, 411-413
(1934)
11. Hemmeler:
Schw. Med. Wschr. 670 I (1942)
12. Hochrein M.:
Münch. med. Wschr. 1327, II (1927)
13. Jasinsky B. und Ott W.:
Schw. Med. Wschr. 1141 (1951)
14. Lublin H.:
Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3/8 (1936)
15. Maier C.:
Die Eisentherapie. Dtsch. med. Wchschr. 31, 1368 (1965)

16. Meulengracht E.:
Klin. Med. 130, 468 (1936)
17. Monasterio:
Klin. Wschr. 18, 1385 (1939)
18. Morawitz P.:
Archiv Verdauungskrrkh. 47, 305 (1930)
19. Ponder E., Millar S.G.:
Anat. J. of exp. Physiol. 14, 67 (1924)
20. Price-Jones:
Red Blood Cell Diameter. London 1933
21. Reimann F. und Strancali S.:
Kritische und methodische Bemerkungen zur Bestimmung
der Größe und Form der Erythrozyten.
Blut, Z. für die ges. Blutforschung, Band VI, 151 (1960)
22. Reimer E.:
Über hämatologische Untersuchungen nach Teil- und Total-
resektion des Magens. Wien. Z. inn. Med. 8, 303 (1952)
23. Schilling R.F.J.:
J. Lab. clin. Med. 42, 860 (1953)
24. Schur:
Wien. Arch. inn. Med. 25, 49 (1934)
25. Tomoda M.:
Chirurg. 25, 2, 49 (1954)
26. Watkins C.H.:
Proc. of the Mayo Clinic (1929)
27. Wels A.:
Über den Einfluß der Trocknungszeit auf die Größe des
Erythrocytendurchmessers im Blutaussch. Blut, Z.f.d.
ges. Blutforschung, Band IV, 301 (1958)
28. Wüst G.:
Anämien nach Magen-Darmoperationen. Dtsch. Z. f. Verdgs.
und Stoffwechselkrankheiten. 15, 281 (1955)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. Fick für die Überlassung des Themas und die Freigabe des Krankengutes der Krecke Klinik herzlich danken.

Für wertvolle Anregungen und mühevollen Korrekturen bin ich Herrn Professor Dr. W. Fick zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

15. Dez. 1939 in Stettin als zweiter Sohn der Eheleute
Wilhelm und Erna Wolf, geb. Reith geboren.
- Mai 1943 Evakuierung nach Schwarzenfeld/Oberpf.
- Herbst 1945 Eintritt in die Volksschule.
- März 1948 Nachkriegsbedingter Umzug nach Würzburg.
- Herbst 1950 Umzug nach Regensburg.
- Herbst 1951 Eintritt in die Oberschule.
- Juli 1961 Abitur.
- Herbst 1961 bis Sommer 1964 Medizinstudium in Berlin.
Physikum.
- Herbst 1964 Studium der Klinischen Semester in
München.
- 12.2.1968 Staatsexamen.

Wolfgang Wolf

